

(19) CH PATENTSCHRIFT

A 5

(11)

565 153

V

(21) Gesuchsnummer: 5483/72
(61) Zusatz zu: **556 835**
(62) Teilgesuch von:
(22) Anmeldungsdatum: 13. 4. 1972, 18 h
(33) (32) (31) Priorität:

Patent erteilt: 30. 6. 1975
(45) Patentschrift veröffentlicht: 15. 8. 1975

(54) Titel: **Verfahren zur Herstellung neuer Spiroindanpyrrolidinderivate**

(73) Inhaber: Sandoz AG, Basel

(74) Vertreter:

(72) Erfinder: Jean-Michel Bastian, Therwil, Klaus Hasspacher, Riehen,
und Michael Strasser, Basel

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Spiroindanpyrrolidinderivate der Formel I, worin R₁ für Wasserstoff, niederes Alkyl, Fluor, Chlor, Brom oder Methoxy und R₂ für Wasserstoff, niederes Alkyl, Chlor oder Methoxy stehen oder R₁ und R₂ zusammen die Methylen-dioxygruppe bilden und R₃ Hydroxyl, eine niedere Alkylcarbonyloxy- oder Monoalkylcarbamoyloxygruppe bedeutet, und ihrer Säureadditionssalze.

In dem Hauptpatentgesuch wird die Herstellung der Verbindungen der Formel I beschrieben, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II, worin R₁, R₂ und R₃ obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel III, worin X Chlor, Brom, Jod oder den Rest einer organischen Sulfonsäure bedeutet, umsetzt und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze gewinnt.

Es wurde nun gefunden, dass man Spiroindanpyrrolidinderivate der Formel I und ihre Säureadditionssalze auch erhalten kann, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III, in welchen die Ketogruppe durch Ketal- oder Thiooxo- bzw. Thioketalbildung geschützt ist, umsetzt und die Schutzgruppe anschliessend wieder abspaltet und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze gewinnt. Gewünschtenfalls können allfällig erhaltene Diastereoisomergemische von Verbindungen der Formel I in ihre Isomeren aufgetrennt werden.

Als Schutzgruppen der Carbonylfunktion eignen sich z.B. Ketale, welche sich bei Temperaturen von höchstens 25° und ohne Verwendung von höherkonzentrierten Säuren spalten lassen, wie beispielsweise gegebenenfalls gemischte Ketale von niederen 1- oder 2-wertigen Alkylalkoholen, Alkylthioalkoholen oder gemischten Alkyloxothioalkoholen. Vorzugsweise sind cyclische Ketale mit 5 bis 6 Ringgliedern, insbesondere das Dioxolan geeignet. Das Verfahren kann z.B. so erfolgen, dass man eine Verbindung der Formel II mit einem Ketal einer Verbindung der Formel III in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, einem cyclischen Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem niederen Alkohol wie Äthanol, in Dimethylformamid oder Aceton usw., unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkalimetallkarbonates wie Natrium- oder Kaliumkarbonat, oder einer organischen Base wie z.B. Pyridin oder Triäthylamin auf Temperaturen zwischen vorzugsweise ca. 50 und 150° während 1 bis 70 Stunden erhitzt, das Reaktionsgemisch weitgehend einengt und aus dem erhaltenen rohen Ketal der Verbindung der Formel I die Schutzgruppe in an sich bekannter Weise abspaltet, beispielsweise durch Hydrolyse mit stark verdünnten Mineralsäuren wie z.B. mit ca. 2N Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und ca 25°. Thioketale können auf an sich bekannte Weise mit Quecksilber-II-chlorid gespalten werden.

Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden, die freien Basen lassen sich in üblicher Weise in ihre Säureadditionssalze überführen und umgekehrt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können wie im Hauptpatentgesuch beschrieben erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel I besitzen die im Hauptpatentgesuch beschriebenen pharmakologischen Eigenschaften und können daher in gleicher Weise wie die im Hauptpatentgesuch beschriebenen Verbindungen der Formel I als Heilmittel verwendet werden.

In den nachfolgenden Beispielen, die die Erfindung näher erläutern, ihrem Umfang aber in keiner Weise einschränken sollen, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1

p-Fluor-4-[3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-butyrophenon

5 15 g Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol werden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 18 g Natriumkarbonat und 23 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan 20 Stunden auf 100° erhitzt. Anschliessend wird abfiltriert, der Filterrückstand mit 150 ml Chloroform gewaschen und die 10 organischen Phasen eingeengt. Das als gelbes Öl zurückbleibende 2-[3-Hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]propyl]-2-(p-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan wird ohne vorherige Reinigung in 300 ml Chloroform aufgenommen und mit 250 ml 2N Salzsäure 1½ Stunden bei Raumtemperatur ge- 15 röhrt. Danach wird mit Natronlauge alkalisch gestellt, dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert und die Chloroformphase eingeengt. Die rohe Titelverbindung bleibt als braunes Öl zurück, welches mit einer Lösung aus 8 g Fumarsäure in 150 ml Äthanol versetzt wird. Nach Zugabe von etwas Äther fällt das 20 Hydrogenfumarat der Titelverbindung aus. Smp. 175 bis 176° (aus Äthanol/Äther).

Aus Kernresonanzmessungen unter Verwendung einer Europiumkomplexes geht hervor, dass das erhaltene Hydrogenfumarat der Titelverbindung vom Smp. 174 - 176° ein 25 Diastereoisomerengemisch darstellt, welches 30% des 1RS, 3RS-Isomeren und 70% des 1RS,3RS-Isomeren enthält. 12 g dieses Gemisches werden in Äthanol gelöst und mit wenig Äther versetzt. Die langsam auskristallisierende Verbindung ist, wie sich durch ihr NMR-Spektrum zeigen lässt, sterisch 30 rein und stellt das Hydrogenfumarat des 1RS,3RS-p-Fluor-4-[3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenons dar, Smp. 183°.

Die verbleibende Mutterlauge wird eingeengt, der Rückstand mit 50 ml Chloroform versetzt und mit 50 ml 2N Na- 35 tronlauge durchgeschüttelt. Das nach Einengen der gewaschenen und über Magnesiumsulfat getrockneten Chloroformphase verbleibende rohe 1RS,3RS-p-Fluor-4-[3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenon wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und mit 20 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Äthanol versetzt. Auf Zugabe von 40 etwas Äther kristallisiert das Hydrochlorid des 1RS,3RS-Isomeren aus, Amp. 210-211°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

45 a) 200 g Malonsäurediäthylester, 144 g Benzaldehyd, 14 ml Piperidin, 11,7 g Benzoësäure werden in 400 ml Benzol 14 Stunden am Wasserabscheiderrückfluss erhitzt (Badtemperatur 130 bis 140°, Wasserabscheidung etwa 25 ml). Nach dem Abkühlen wird mit 200 ml Benzol versetzt und nacheinander 50 mit zweimal 200 ml Wasser, zweimal 200 ml 1N Salzsäure und 100 ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung gewaschen und das Benzol am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der zurückbleibende Benzalmalonsäurediäthylester wird durch Destillation gereinigt, Kp._{0,2} 143 bis 152°, Kp._{0,1} 127 bis 134°

55 b) 120 g Benzalmalonsäurediäthylester, 33,6 g Kaliumcyanid, 1600 ml Äthanol und 160 ml Wasser werden 12 bis 14 Stunden lang bei einer Badtemperatur von 60° gerührt. Dann wird mit Eiswasser gekühlt, von dem auskristallisierten Kaliumbikarbonat abfiltriert, das Filtrat mit etwa 15 ml 1N Salzsäure neutralisiert, 1 Stunde lang mit der Wasserstrahlpumpe Luft durch die Lösung gesaugt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert, der ölige Rückstand mit 100 ml Wasser zersetzt und mit 6mal je 250 ml Äther extrahiert.

Der nach Abdestillieren des Äthers zurückbleibende 3-Cyan-60 -3-phenylpropionsäureäthylester wird durch Vakuumdestillation gereinigt. Kp._{0,15} 125 bis 130°.

c) Zu einer Lösung von 158 g 3-Cyan-3-phenylpropionsäureäthylester und 144 g Bromessigsäureäthylester in einem

1 absolutem Äther tropft man bei Raumtemperatur 42 g Natriumamid in 400 ml absolutem Äther suspendiert zu. Nach Zugabe von etwa der halben Menge der Suspension färbt sich die Reaktionslösung hellbraun und kommt zum Sieden. Nach beendetem Eintropfen erhitzt man 2 Stunden am Rückfluss, kühlt ab, zersetzt überschüssiges Natriumamid durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser, wäscht die Ätherlösung mit je 250 ml 2N Salzsäure und 250 ml Wasser und dampft ein. Der zurückbleibende 3-Cyan-3-phenylglutarsäureäthylester wird durch Vakuumdestillation gereinigt. $Kp_{0,08}$ 172 bis 175°.

d) Man gibt zu 254,2 g 3-Cyan-3-phenylglutarsäureäthylester in 1,5 l absolutem Methanol 45 g Raney-Nickel und hydriert im 5 l Autoklaven 30 Stunden lang bei 80° und 80 atü Wasserstoffdruck. Nach dem Abkühlen wird vom Katalysator abfiltriert, am Rotationsverdampfer eingeengt, das zurückbleibende hellgelbe Öl in 1,5 l Chloroform aufgenommen und mit je 25 ml 2N Salzsäure, 100 ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung und 100 ml Wasser gewaschen. Der nach Einengen der Chloroformphase zurückbleibende 5-Oxo-3-phenyl-3-pyrrolidinessigsäureäthylester kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Smp. 49 bis 51° (aus Essigester/Petroläther).

e) 195 g 5-Oxo-3-phenyl-3-pyrrolidinessigsäureäthylester werden in einer Mischung aus 200 ml Wasser, 47 g Natriumhydroxyd und 750 ml Äthanol unter Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur ist das Natriumsalz der 5-Oxo-3-phenyl-3-pyrrolidinessigsäure auskristallisiert. Es wird in 600 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit etwa 600 ml 2N Salzsäure angesäuert, wobei sich die 5-Oxo-3-phenyl-3-pyrrolidinessigsäure kristallin abscheidet. Smp. 186 bis 188° (aus Äthanol).

f) 200 g Polyphosphorsäure werden auf 160° erhitzt; unter Rühren trägt man rasch 20 g 5-Oxo-3-phenyl-3-pyrrolidinessigsäure ein und hält die Mischung 5 Minuten bei Siedetemperatur, dann wird abgekühlt und auf 800 g Eis gegossen, zehnmal mit je 150 ml Chloroform extrahiert und die Chloroformphase im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, das beim Reiben und Animpfen kristallin wird, wird aus 70 bis 80 ml Äthanol umkristallisiert. Smp. 152 bis 153°.

g) In einer Soxhlet-Apparatur werden 17,1 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran und 600 ml absolutem Benzol vorgelegt. 30 g des zu reduzierenden Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion werden in einer Soxhlet-Hülse in die Soxhlet-Apparatur gebracht. Dann wird 20 Stunden am Rückfluss gekocht, wobei das gesamte Produkt gelöst wird. Anschliessend wird die Reaktionsmischung abgekühlt und vorsichtig mit 25 ml Wasser in 25 ml Tetrahydrofuran zersetzt, vom Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Das Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol bleibt als hellgelbes Öl zurück und wird durch Umsetzung mit einer Lösung aus 17 g Fumarsäure in 400 ml Äthanol in sein Hydrogenfumarat überführt. Smp. 155 bis 158° (aus Äthanol/Äther).

Beispiel 2

p-Fluor-4-[3-hydroxy-6-methoxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophonen

15 g 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 22 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(*p*-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan werden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Smp. des Hydrogenfumarates der Titelverbindung (Diastereoisomerengemisch 35 : 65): 163 - 165° (aus Äthanol/Äther).

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden:

a) *m*-Methoxybenzalmalonsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a), $Kp_{0,05}$ 140 bis 150°, Smp. 45°.

b) 3-Cyan-3-(*m*-methoxyphenyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b), $Kp_{0,3}$ 140 bis 150°.

c) 3-Cyan-3-(*m*-methoxyphenyl)glutarsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c), $Kp_{0,2}$ 163 bis 168°.

d) 3-(*m*-Methoxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Die als zähes Öl zurückbleibende rohe Verbindung wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

e) 3-(*m*-Methoxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 1e). Die alkalische Reaktionslösung wird einmal mit 100 ml Methylenechlorid durchgeschüttelt, um Nebenprodukte der Hydrierung zu entfernen. Dann wird mit 750 ml 2N Salzsäure und 5mal mit je 150 ml Methylenechlorid extrahiert, die Methylenechloridphasen eingeengt und die zurückbleibende Verbindung aus Äthanol umkristallisiert. Smp. 144 bis 146°.

f) 3-(*m*-Methoxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure wird analog Beispiel 1f) umgesetzt. Das gebildete gelbe, ölige Rohprodukt ist ein Isomerengemisch von 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion und 4-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion. Bei Zugabe von etwa 20 ml Äthanol kristallisiert das 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion in Form weisser Kristalle aus. Smp. 225°.

g) 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g) aus 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion. Smp. 135 bis 138° (aus Äthanol/Äther).

Beispiel 3

4-[6-Chlor-3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-*p*-fluorbutyrophonen

8 g 6-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol (Diastereoisomerengemisch) werden mit 12 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(*p*-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Die rohe hellbraune ölige Titelverbindung wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und anschliessend in das Hydrogenfumarat übergeführt. Smp. des Hydrogenfumarates der Titelverbindung: 165 bis 167° (aus Methanol/Äther).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) *m*-Chlorbenzalmalonsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a), Kp . 138 bis 139°.

b) 3-(*m*-Chlorphenyl)-3-cyanpropionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b), $Kp_{0,5}$ 158 bis 162°.

c) 3-(*m*-Chlorphenyl)-3-cyano-*p*-butyrophonen, hergestellt analog Beispiel 1c), $Kp_{0,4}$ 166 bis 171°.

d) 3-(*m*-Chlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d), Rohprodukt wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

e) 3-(*m*-Chlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 1e). Smp. 178 bis 181°.

f) 3-(*m*-Chlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure wird analog Beispiel 1f) umgesetzt, Reaktionszeit 15 Minuten. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenechlorid extrahiert. Das nach Eindampfen der Methylenechloridphase anfallende Kristallat stellt ein Isomerengemisch von 6-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion und 4-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion dar. Durch fraktionierte Kristallisation aus Methylenechlorid/Äthanol werden beide Isomeren getrennt. Smp. des 6-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion: 210 bis 220°. Smp. des 4-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion: 176 bis 179°.

g) 25 g 6-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion werden in 100 ml Dimethylformamid und 250 ml Methanol gelöst und mit einer Suspension von 2 g Natriumborhydrid in 50 ml Wasser und 5 Tropfen Natronlauge tropfenweise bei Zimmertemperatur versetzt. Durch Kühlen wird die Tempe-

ratur auf 25° gehalten. Die Lösung wird noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann auf Wasser gegossen und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Das nach dem Ein-dampfen der Chloroformphase erhaltene Gemisch der Diastereoisomerenformen des 6-Chlor-3-hydroxy[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on wird direkt weiterverarbeitet.

h) Zu einer Suspension von 8,5 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Tetrahydrofuran und 200 ml Äther wird eine Lösung von 25 g 6-Chlor-3-hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on in 100 ml Äther und 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Gemisch wird 20 Stunden am Rückfluss gekocht, dann vorsichtig mit 75 ml Wasser zersetzt, filtriert und die organischen Phasen eingeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl stellt das Gemisch der diastereoisomeren Formen des 6-Chlor spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol dar und wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Beispiel 4

4-[4-Chlor-3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-p-fluorbutyrophonen

10 g 4-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol (Diastereoisomergemisch) werden mit 12 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Nach Reinigung des Rohproduktes durch Chromatographie an Kieselgel erhält man die diastereoisomeren Formen der Titelverbindung als Öle. Diese werden in ihre Hydrogenfumarate überführt, welche nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther bei 161 bis 163° bzw. 190 bis 192° schmelzen.

Das Ausgangsmaterial wird ausgehend von 4-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion (Herstellung siehe Beispiel 3f) analog Beispiel 3g) bis 3h) erhalten.

Beispiel 5

4-[5-Chlor-3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-p-fluorbutyrophonen

10 g 5-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 12 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan werden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Smp. des Hydrogenfumarates der Titelverbindung: 148 bis 149°.

Das als Ausgangsprodukt benötigte 5-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol kann wie folgt erhalten werden:

a) p-Chlorbenzalmalonsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 4a), Kp._{0,2} 135 bis 142°.

b) 3-(p-Chlorphenyl)-3-cyanpropionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b), Kp_{0,3} 141 bis 145°.

c) 3-(p-Chlorphenyl)-3-cyano glutarsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c), Kp_{0,3} 166 bis 169°.

d) 3-(p-Chlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Das Rohprodukt wird direkt weiterverarbeitet.

e) 3-(p-Chlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 190 bis 191°.

f) 5-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 220 bis 222°.

g) 5-Chlor-3-hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on, hergestellt analog Beispiel 3 g). Smp. 172 bis 174°.

h) 5-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 3h). Das Rohprodukt wird direkt weiterverarbeitet.

Beispiel 6

p-Fluor-4-[3-hydroxy-4-methoxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophonen

20 g 4-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 28 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan werden nach

dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Die als Öl zurückbleibende rohe Titelverbindung wird an Kieselgel chromatographiert und anschliessend mit Fumarsäure in ihr Hydrogenfumarat überführt. Smp. des Hydrogenfumarates 5 der Titelverbindung: 152 bis 154° (aus Äthanol/Äther).

Das als Ausgangsprodukt benötigte 4-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, Smp. 184 bis 186° wird ausgehend von 4-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, Smp. 184 bis 186°, welches aus der in Beispiel 2f) nach Auskristallisierung des 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion erhaltenen Mutterlauge gewonnen wird, analog Beispiel 2g) erhalten.

15

Beispiel 7

p-Fluor-4-[3-hydroxy-6-methoxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophonen

10 g 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 13 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan werden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Die als gelbes Öl verbleibende Titelverbindung wird chromatographisch gereinigt und danach in ihr Hydrogenfumarat überführt. Smp. des Hydrogenfumarates der Titelverbindung: 172 bis 174° (aus Äthanol/Äther).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) m-Methylbenzalmalonsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a), Kp._{0,4} 135 bis 140°.

30 b) 3-Cyan-3-(m-tolyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b), Kp_{0,1} 143 bis 148°.

c) 3-Cyan-3-(m-tolyl)glutarsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c), Kp_{0,08} 160 bis 167°.

35 d) 5-Oxo-3-(m-tolyl)-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Das Rohprodukt wird direkt weiterverarbeitet.

e) 5-Oxo-3-(m-tolyl)-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 152 bis 154°.

40 f) 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 188 bis 192°.

g) 3-Hydroxy-6-methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on, hergestellt analog Beispiel 3g), das Rohprodukt weiterverarbeitet.

45 h) 6-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 3h), als Rohprodukt weiterverarbeitet.

Beispiel 8

p-Fluor-4-[5-fluor-3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophonen

10 g 5-Fluorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol werden mit 14 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorophenyl)-1,3'-dioxolan nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Smp. 55 des Hydrogenfumarates der Titelverbindung: 144 bis 145° (aus Äthanol/Äther).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

60 a) p-Fluorbenzalmalonsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a), Kp_{0,9} 149 bis 153°.

b) 3-Cyan-3-(p-fluorophenyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b), Kp_{0,5} 146 bis 160°.

65 c) 3-Cyan-3-(p-fluorophenyl)glutarsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c), Smp. 68 bis 70° (aus Äther/Petroläther).

d) 3-(p-Fluorophenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Die als zähes Öl zurückbleibende rohe Verbindung wird direkt weiterverarbeitet.

e) 3-(p-Fluorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 174 bis 176°.
 f) 5-Fluorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 198 bis 202°.
 g) 5-Fluorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g). Die rohe Verbindung wird in das Hydrogenfumarat übergeführt. Smp. 162 bis 164° (aus Äthanol/Äther).

Beispiel 9

p-Fluor-4-[3-hydroxy-5-methoxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenon

12,5 g 5-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 16,7 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorphenyl)-1,3'-dioxolan werden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Smp. des Hydrogenfumarates der Titelverbindung (Diastereoisomerengemisch 70:30) : 113 - 115° (aus Äthanol/Äther).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) p-Methoxybenzalmalonsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a), Kp._{0,4} 145 bis 160°.
 b) 3-Cyan-3-(p-methoxyphenyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b), Kp._{0,3} 190 bis 200°.
 c) 3-Cyan-3-(p-methoxyphenyl)glutarsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c). Smp. 65 bis 75° (aus Äther/Petroläther).
 d) 3-(p-Methoxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Die Verbindung wird roh weiterverarbeitet.
 e) 3-(p-Methoxyphenyl)-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 172 bis 175°.
 f) 5-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 179 bis 180°.
 g) 5-Methoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g). Die rohe Verbindung wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

Beispiel 10

p-Fluor-4-[3-hydroxy-5-methylspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenon

17 g 5-Methylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 25 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorphenyl)-1,3'-dioxolan werden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Reaktionszeit 10 Std. Smp. des Hydrogenfumarates der Titelverbindung (Diastereoisomerengemisch 25 : 75) : 163 - 164°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) p-Methylbenzalmalonsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a), Kp._{0,4} 160 bis 167°.
 b) 3-Cyan-3-(p-tolyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b), Kp._{0,3} 145 bis 155°.
 c) 3-Cyan-3-(p-tolyl)glutarsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c), Kp._{0,5} 185 bis 190°.
 d) 5-Oxo-3-(p-tolyl)-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Die Verbindung wird roh weiterverarbeitet.
 e) 5-Oxo-3-(p-tolyl)-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 184 bis 186°.
 f) 5-Methylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 162 bis 164°.
 g) 5-Methylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g). Die Verbindung wird roh weiterverarbeitet.

Beispiel 11

4-[5,7-Dichlor-3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-*p*-fluorbutyrophenon

5 16 g 5,7-Dichlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 18 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorphenyl)-1,3-dioxolan, werden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Reaktionszeit 5 Stunden bei 100°. Smp. des Hydrogenfumarats der Titelverbindung: 198 bis 201°.

10 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) 2,4-Dichlorbenzalmalonsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a). Kp._{0,4} 172 bis 178°.
 b) 3-(2,4-Dichlorphenyl)-3-cyanpropionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b). Kp._{0,5} 180 bis 185°.
 c) 3-(2,4-Dichlorphenyl)-3-cyano-glutarsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c), die Verbindung wird roh weiterverarbeitet.
 d) 3-(2,4-Dichlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d), die Verbindung wird roh weiterverarbeitet.
 e) 3-(2,4-Dichlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 188 bis 192°, aus Äthanol/Äther.
 f) 5,7-Dichlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 226 bis 228°.
 g) 5,7-Dichlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g), hellgelbes Öl, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird.

Beispiel 12

4-[4,5-Dichlor-3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-*p*-fluorbutyrophenon

35 16 g 4,5-Dichlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 18 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorphenyl)-1,3-dioxolan, werden nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Reaktionszeit 5 Stunden bei 100°. Smp. des Hydrogenfumarats der Titelverbindung: 190 bis 193°.

40 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) 3,4-Dichlorbenzalmalonsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a). Kp._{0,5} 169 bis 173°.
 b) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-cyanpropionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b). Kp._{0,5} 185 bis 195°.
 c) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3-cyano-glutarsäurediäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c), weisse Kristalle vom Smp. 65 bis 67°.
 d) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d), die rohe Verbindung wird ohne vorherige Reinigung weiterverarbeitet.
 e) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 191 bis 195°.
 f) 4,5-Dichlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Das nach Umkristallisation aus Äthanol erhaltene Kristallisat ist durch wenig 5,6-Dichlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion verunreinigt und schmilzt bei 202 bis 205°. Es wird direkt weiterverarbeitet.
 g) 4,5-Dichlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g). Die rohe Verbindung wird mit äthanolischer Fumarsäurelösung in ihr Hydrogenfumarat übergeführt. Smp. 167 bis 170°.

Beispiel 13

4-[3-Hydroxy-5,6-dimethoxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-*p*-fluorbutyrophenon

65 21,2 g 5,6-Dimethoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol und 25,5 g 2-(3-Chlorpropyl)-2-(p-fluorphenyl)-1,3-dioxolan wer-

den nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Reaktionszeit 6 Stunden bei 100°. Das ölige Rohprodukt wird mit äthanolischer 1,5-Naphthalinsulfonsäurelösung versetzt. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man das 1,5-Naphthalindisulfonat der Titelverbindung. Smp. 146 bis 148°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden:

- a) 3,4-Dimethoxybenzalmalonsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a). Kp._{0,1} 190 bis 210°.
- b) 3-Cyan-3-(3,4-dimethoxyphenyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b). Kp._{0,3} 205 bis 212°.
- c) 3-Cyan-3-(3,4-dimethoxyphenyl)glutarsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c). Kp._{0,1} 215 bis 225°.
- d) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Die Verbindung wird roh weiterverarbeitet.
- e) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 162 bis 165°.
- f) 5,6-Dimethoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 193 bis 195°.
- g) 5,6-Dimethoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g), gelbes Öl, das direkt weiterverarbeitet wird.

Beispiel 14

4-[3-Hydroxy-5-isopropylspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-p-fluorbutyrophonen

5-Isopropylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol (Diastereoisomerengemisch) wird analog Beispiel 1 umgesetzt und die Titelverbindung in ihr Hydrogenfumarat vom Smp. 167 bis 174° überführt.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

- a) 4-Isopropylbenzalmalonsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a). Kp._{0,4} = 152 bis 154°.
- b) 3-Cyan-3-(4-isopropylphenyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b). Kp._{0,1} = 146 bis 149°.
- c) 3-Cyan-3-(4-isopropylphenyl)glutarsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c). Kp._{0,2-0,4} = 166 bis 190°.
- d) 3-(4-Isopropylphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d). Die Verbindung wird roh weiterverarbeitet.
- e) 3-(4-Isopropylphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e). Smp. 175 bis 178°.
- f) 5-Isopropylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f). Smp. 165 bis 167°.
- g) 5-Isopropylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g), gelbes Öl, das direkt weiterverarbeitet wird.

Beispiel 15

4-[3-Hydroxy-5,7-dimethylspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-p-fluorbutyrophonen

5,7-Dimethylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol wird analog Beispiel 1 umgesetzt und die Titelverbindung in ihr Hydrogenfumarat vom Smp. 164 bis 167° überführt. Das erhaltene Diastereoisomerengemisch der Titelverbindung kann chromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Benzol/Äthanol als Elutionsmittel in das 1RS, 3RS- und das 1RS, 3SR-Isomere aufgetrennt werden. Die Schmelzpunkte der Hydrogenfumarate der beiden Isomeren liegen bei 128 bis 130° bzw. bei 166 bis 167°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

- a) 2,4-Dimethylbenzalmalonsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1a). Kp._{0,15} = 138 bis 141°.

b) 3-Cyan-3-(2,4-dimethylphenyl)propionsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1b). Kp._{0,25-0,35} = 140 bis 150°.

c) 3-Cyan-3-(2,4-dimethylphenyl)glutarsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1c). Kp._{0,15} = 180 bis 190°.

d) 3-(2,4-Dimethylphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäureäthylester, hergestellt analog Beispiel 1d), roh weiterverarbeitet.

e) 3-(2,4-Dimethylphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinessigsäure, hergestellt analog Beispiel 2e), Smp. 225 bis 230°.

f) 5,7-Dimethylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion, hergestellt analog Beispiel 1f), Smp. 208 bis 210.

g) 5,7-Dimethylspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol, hergestellt analog Beispiel 1g), gelbes Öl das direkt weiterverarbeitet wird. Nach längerem Stehen kristallisiert die Verbindung, Smp. 140 bis 145°.

Beispiel 16

1RS, 3RS- p-Fluor-4-[3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophonen

1RS,3RS-Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol wird nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Die rohe Titelverbindung wird mit äthanolischer Salzsäure versetzt und durch Zugabe von etwas Äther das Hydrochlorid der Titelverbindung auskristallisiert. Smp. 210 bis 211°.

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden:

a) Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion wird analog Beispiel 3g) mit Natriumborhydrid reduziert. Das erhaltene 3-Hydroxy-spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on stellt ein Diastereoisomerengemisch vom Smp. 120 bis 130° dar, welches ca. 50% 1RS,3RS-Isomeres und ca. 50% 1RS,3SR-Isomeres enthält. 30 g des rohen Gemisches werden mit 3 × 100 ml Chloroform bei Siedetemperatur extrahiert. Als Extraktionsrückstand bleibt das 1RS,3RS-3-Hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on vom Smp. 150 bis 152° zurück, welches analog Beispiel 3h) mit Lithiumaluminiumhydrid weiterreduziert wird.

Aus der Chloroformlösung kristallisiert bei Zugabe von Äther das 1RS,3RS-3-Hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on vom Smp. 120 bis 123° aus.

Beispiel 17

1RS,3RS-p-Fluor-4-[3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophonen

1RS,3RS-Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol wird analog Beispiel 1 umgesetzt. Smp. des Hydrogenfumarates der Titelverbindung: 183° (aus Äthanol/Äther).

Das Ausgangsmaterial kann durch Reduktion des in Beispiel 16 a) erhaltenen 1RS,3RS-3-Hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-ons analog Beispiel 3h) erhalten werden.

Beispiel 18

4-[3-AcetoxySpiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-p-fluorbutyrophonen

3-AcetoxySpiro[indan-1,3'-pyrrolidin] wird analog Beispiel 1 umgesetzt. Die als Öl erhaltene rohe Titelverbindung wird mit Fumarsäure in ihr Hydrogenfumarat übergeführt, das man aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Smp. 154 bis 156°.

Das Ausgangsmaterial kann folgendermassen erhalten werden:

a) 56,0 g 1'-Benzyl-3-hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin] werden mit 120 ml Pyridin und 120 ml Essigsäureanhydrid 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man giesst die Mi-

schung dann auf Eis, stellt mit 2N Natronlauge alkalisch und extrahiert dreimal mit je 250 ml Äther. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das 1'-Benzyl-3-acetoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin] bleibt als schwach gelbes Öl zurück, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird.

b) 30,0 g des vorstehend beschriebenen Produkts löst man in 30 ml Äthanol, versetzt mit 3,0 g Palladiumkohle und hydriert bei 50° und 75 atü Wasserstoffdruck 12 Stunden lang. Dann filtriert man ab, destilliert das Äthanol ab und erhält als Rückstand das 3-Acetoxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin] in Form eines fast farblosen Öls, das als solches weiter umgesetzt wird.

Beispiel 19

p-Fluor-4-[3-methylcarbamoyloxySpiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenon

3-MethylcarbamoyloxySpiro[indan-1,3'-pyrrolidin] wird analog Beispiel 1b umgesetzt und die Titelverbindung in ihr Hydrogenfumarat überführt, Smp. 167 bis 169° (Äthanol/Äther).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a. 56,0 g 1'-Benzyl-3-hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin] und 10,0 g Methylisocyanat löst man in 500 ml Methylenechlorid. Nach zwanzigstündigem Stehen bei Raumtemperatur destilliert man das Lösungsmittel ab; das ölig zurückbleibende 1'-Benzyl-3-methylcarbamoyloxySpiro[indan-1,3'-pyrrolidin] wird ohne Reinigung weiterverarbeitet.

b. 250 g des vorstehend beschriebenen Produkts löst man in 300 ml Äthanol und hydriert in Gegenwart von 3,0 g Palladiumkohle bei 50° und 50 atü Wasserstoffdruck 15 Stunden lang. Dann filtriert man den Katalysator ab, destilliert das Äthanol ab und erhält als Rückstand das 3-MethylcarbamoyloxySpiro[indan-1,3'-pyrrolidin]. Das ölige Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel 20

IRS,3RS-4-[5-Chlor-3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]-*p*-fluorbutyrophenon

1RS,3RS-5-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol wird nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren umgesetzt. Smp. des Hydrogenfumarats der Titelverbindung: 154 bis 156°.

Das Ausgangsprodukt wird analog Beispiel 16a) durch Reduktion von 5-Chlorspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion mit Natriumborhydrid, Entfernung des 1RS,3SR-Isomeren aus dem Reaktionsprodukt durch Extraktion und anschliessende Reduktion des verbleibenden 1RS,3RS-5-Chlor-3-hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on (Smp. 213-216° aus Methanol) mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

Das beim Einengen der Extraktionslösung verbleibende rohe 5-Chlor-3-hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on enthält ca. 70% 1RS,3SR-Isomeres.

Beispiel 21

IRS,3SR-*p*-Fluor-4-[3-hydroxyspiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenon

Rohes 1RS,3SR-Spiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol (ca. 30% 1RS,3RS-Isomeres enthaltend) wird analog Beispiel 1 umgesetzt. Die erhaltene rohe durch 1RS,3RS-Isomeres verunreinigte Titelverbindung wird mit äthanolischer Salzsäure versetzt, wobei nach Zugabe von etwas Äther das sterisch reine Hydrochlorid der Titelverbindung auskristallisiert. Smp. 203 bis 206°.

Das Ausgangsmaterial kann durch Reduktion des in Beispiel 20a) erhaltenen rohen 1RS,3SR-5-Chlor-3-hydroxyspiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on analog Beispiel 3h) erhalten werden.

5

Beispiel 22

IRS,3RS-*p*-Fluor-4-[3-hydroxy-5-methylSpiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenon

1RS,3RS-5-MethylSpiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol wird analog Beispiel 1 umgesetzt. Smp. des Hydrogenfumarats der Titelverbindung: 173 bis 175°.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 16a) durch Reduktion von 5-MethylSpiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion mit Natriumborhydrid, Entfernung des 1RS,3SR-Isomeren aus dem Reaktionsprodukt und anschliessende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

Beispiel 23

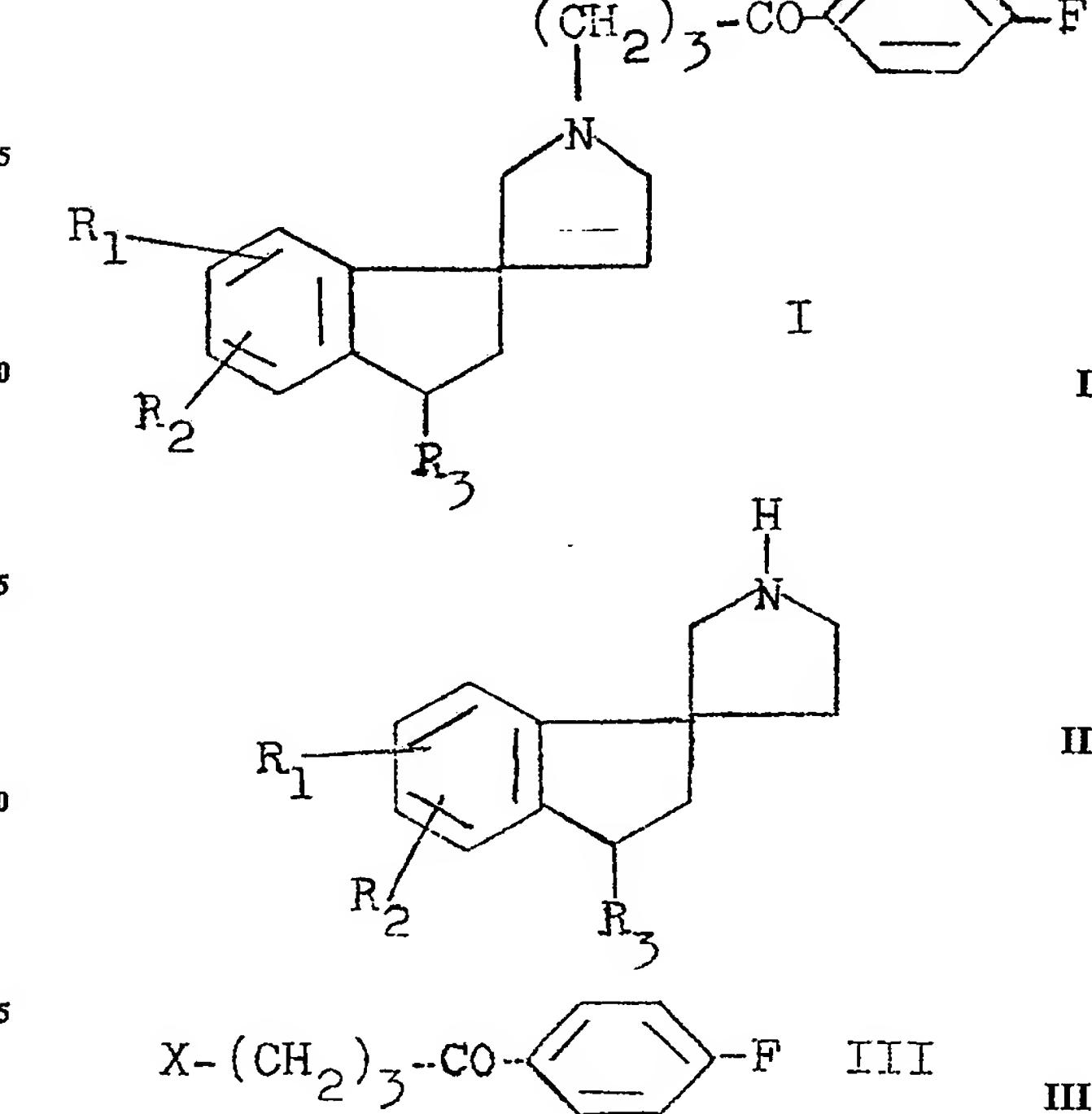
IRS,3SR-*p*-Fluor-4-[3-hydroxy-5-methylSpiro(indan-1,3'-pyrrolidin)-1'-yl]butyrophenon

Rohes 1RS,3SR-5-MethylSpiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3-ol (ca 20% 1RS,3RS-Isomeres enthaltend) wird analog Beispiel 1 umgesetzt. Die erhaltene rohe durch 1RS,3RS-Isomeres verunreinigte Titelverbindung wird mit äthanolischer Salzsäure versetzt, wobei nach Zugabe von etwas Äther das sterisch reine Hydrochlorid der Titelverbindung auskristallisiert. Smp. 137 bis 139°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

a) Eine Lösung von 20 g 5-MethylSpiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-3,5'-dion wird mit 1 g Platinoxid versetzt und 1 Stunde bei 50° und 100 atü Wasserstoffdruck hydriert. Das beim Eindampfen der vor Katalysator abfiltrierten Reaktionslösung zurückbleibende rohe 3-Hydroxy-5-methylSpiro[indan-1,3'-pyrrolidin]-5'-on erhält ca. 80% 1RS,3SR-Isomeres und wird analog Beispiel 3h) mit Lithiumaluminiumhydrid weiterreduziert.

40



PATENTANSPRÜCHE

I. Verfahren zur Herstellung neuer Spiroindanpyrrolidinderivate der Formel I, worin R₁ für Wasserstoff, niederes Alkyl, Fluor, Chlor, Brom oder Methoxy und R₂ für Wasserstoff, niederes Alkyl, Chlor oder Methoxy stehen oder R₁ und R₂ zusammen die Methylendioxygruppen bilden und R₃ Hydroxyl, eine niedere Alkylcarbonyloxy- oder Monoalkylcarbamoyloxygruppe bedeutet und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II, worin R₁, R₂ und R₃ obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel III, worin X Chlor, Brom, Jod oder den Rest einer organischen Sulfonsäure bedeutet und in welchen die Ketogruppe durch Ketal-, Thioketal- oder Oxo thioketalbildung geschützt ist, umsetzt, anschliessend die

Schutzgruppe abspaltet und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder ihrer Säureadditionssalze gewinnt.

5 II. Nach dem Verfahren des Patentanspruchs I erhaltene Spiroindanpyrrolidinderivate der Formel I, worin R₁, R₂ und R₃ die in Patentanspruch I genannte Bedeutung besitzen, und ihre Säureadditionssalze.

10

UNTERANSPRUCH

Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass man Diastereoisomerengemische der Verbindungen 15 der Formel I in ihre Isomeren auftrennt.

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.